

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 décembre 2016

*interféron alfa-2b***INTRONA 10 millions d'UI/ml, solution injectable ou pour perfusion**

Boite de 1 flacon en verre de 1 ml (CIP : 34009 349 562 8 7)

INTRONA 18 millions d'UI/3ml, solution injectable ou pour perfusion

Boite de 1 flacon en verre de 3 ml (CIP : 34009 349 749 0 8)

INTRONA 18 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose

Boite de 1 cartouche en verre dans 1 stylo pré-rempli (CIP : 34009 359 654 2 4)

INTRONA 30 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose

Boite de 1 cartouche en verre dans 1 stylo pré-rempli (CIP : 34009 359 657 1 4)

INTRONA 60 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose

Boite de 1 cartouche en verre dans 1 stylo pré-rempli (CIP : 34009 359 660 2 5)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	L03AB05 (Agents antinéoplasiques et immunomodulants, Interférons)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	Ensemble des indications de l'AMM

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 9 mars 2000 INTRONA fait l'objet d'un PGR européen.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle
Classement ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunostimulants L03A Cytokines et immunomodulateurs L03AB Interférons L03AB05 interféron alfa-2b

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 29/03/2011 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 5 janvier 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu d'INTRONA restait important dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire ne sollicite pas le remboursement de la spécialité INTRONA dans le traitement de l'hépatite B et C chronique et du myélome multiple en raison de l'absence de place des interférons non pégylés dans la stratégie thérapeutique de ces indications. Cependant en vertu des articles R.163-4, R.163-3 et R.163-18 du code de la sécurité sociale, la Commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hépatite B chronique

Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN du virus de l'hépatite B (ADN-VHB) et de l'antigène de l'hépatite B (Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALAT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique

Avant d'initier un traitement par INTRONA il convient de tenir compte des résultats issus des essais cliniques comparant INTRONA avec l'interféron pégylé (voir rubrique 5.1 du RCP).

Patients adultes

INTRONA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) positif.

La meilleure façon d'utiliser INTRONA dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants de 3 ans et plus et adolescents

INTRONA est indiqué, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC positif.

Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance qui ont conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. La décision de traiter doit être prise au cas par cas.

Leucémie à tricholeucocytes

Traitement des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes.

Leucémie myéloïde chronique

Monothérapie

Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie positif ou translocation bcr/abl positive. L'expérience clinique montre qu'une réponse majeure/mineure d'ordre hématologique et cytogénétique est obtenue chez la majorité des patients traités. Une réponse cytogénétique majeure est définie par un taux de cellules leucémiques Ph+ < 34 % dans la moelle osseuse, alors qu'une réponse mineure est définie par un taux de cellules Ph+ dans la moelle ≥ 34 % mais < 90 %.

Traitement combiné

Il a été démontré que l'association d'interféron alfa-2b et de cytarabine (Ara-C) administrée pendant les 12 premiers mois de traitement augmente significativement les taux de réponses cytogénétiques majeures et prolonge significativement la survie globale à trois ans comparé à l'interféron alfa-2b en monothérapie.

Myélome multiple

Traitement d'entretien chez les patients ayant obtenu une rémission objective (plus de 50 % de réduction des protéines du myélome) à la suite d'une chimiothérapie d'induction initiale. L'expérience clinique actuelle montre que le traitement d'entretien par interféron alfa-2b prolonge la phase de plateau ; cependant, les effets sur la survie globale n'ont pas été démontrés de manière probante.

Lymphomes folliculaires

Traitement des lymphomes folliculaires de masse tumorale élevée en association à un protocole de chimiothérapie d'induction appropriée tel qu'un traitement de type CHOP. La masse tumorale élevée est définie par la présence de l'un au moins des critères suivants : masse tumorale volumineuse (> 7 cm), atteinte d'au moins trois sites ganglionnaires (chacun > 3 cm), symptômes systémiques (perte de poids > 10 %, fièvre > 38°C pendant plus de 8 jours, ou sueurs nocturnes), splénomégalie dépassant l'ombilic, syndrome de compression ou d'obstruction d'un organe majeur, atteinte orbitaire ou épidurale, épanchements séreux, ou leucémie.

Tumeurs carcinoïdes

Traitement des tumeurs carcinoïdes avec atteinte ganglionnaire ou métastases hépatiques en présence d'un « syndrome carcinoïde ».

Mélanome malin

Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire (clinique ou pathologique) des ganglions lymphatiques. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité : cinq études cliniques dans le cadre du traitement du mélanome malin^{1,2,3,4,5} et une dans le traitement de l'hépatite C chronique⁶. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

- Une étude de phase III (Flaherty et al.) a comparé l'efficacité et la tolérance d'une polychimiothérapie adjuvante (dacarbazine, cisplatine, vinblastine, interleukine-2, interféron alfa-2b) pendant 9 semaines à celle d'un traitement adjuvant par interféron alpha-2b à haute dose pendant un an chez 432 patients atteints de mélanome à haut risque (stades IIIA-N2a à IIIC-N3) ;
- Une étude de phase III (Grob et al.), randomisée, en ouvert, a comparé l'efficacité et la tolérance d'un traitement par interféron alfa-2b pendant 18 mois par rapport à un traitement par interféron pégylé pendant 36 mois chez 898 adultes atteints de mélanome à risque intermédiaire (indice de Breslow $\geq 1,5$ mm sans métastases ganglionnaires cliniquement détectables) ;
- Une étude de phase III (Hansson et al.) randomisée, en ouvert, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'interféron alfa-2b pendant 1 ou 2 ans par rapport à l'absence de traitement chez 855 patients atteints de mélanome à haut risque (stade IIB-IIIC ou mélanome réséqué de stade III).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► La tolérance a été évaluée dans 3 études cliniques fournies par le laboratoire^{1,2,4}.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 21/09/2008 au 20/09/2011).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. « Annexe ») et ont notamment concerné les rubriques :

- « 4.1 Indications thérapeutiques » : mise à jour de l'indication « hépatite C chronique » ;
- « 4.3 Contre-indications » : ajout de l'association d'INTRONA avec la telbivudine ;
- « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » : ajout du risque de développer des troubles psychiatriques chez les patients infectés par le VHC et utilisant des substances ou ayant un usage abusif de substances ; mise à jour pour l'indication Hépatite C chronique (INTRONA

¹ Flaherty LE, Othus M, Atkins MB et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma-an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3771-8.

² Grob JJ, Jouary T, Dréno B et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36 months) versus low-dose interferon alfa-2b (18 months) in melanoma patients without macrometastatic nodes: an open-label, randomised, phase 3 European Association for Dermato-Oncology (EADO) study. *Eur J Cancer* 2013;49(1):166-74.

³ Daponte A, Signoriello S, Maiorino L et al. Phase III randomized study of fotemustine and dacarbazine versus dacarbazine with or without interferon- α in advanced malignant melanoma. *J Transl Med* 2013;11:38.

⁴ Hansson J, Aamdal S, Bastholt L et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):144-52

⁵ Brandberg Y, Aamdal S, Bastholt L et al. Health-related quality of life in patients with high-risk melanoma randomised in the Nordic phase 3 trial with adjuvant intermediate-dose interferon alfa-2b. *Eur J Cancer* 2012;48(13):2012-9.

⁶ Manns MP, Pockros PJ, Norkrans G et al. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon α -2b or peginterferon α -2b, alone or in combination with ribavirin. *J Viral Hepat* 2013;20(8):524-9.

associé à la ribavirine) des informations disponibles sur le risque d'impact sur la croissance ; ajout des idées d'homicide et renforcement des informations sur la surveillance hépatique chez les patients cirrhotiques ;

- « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » : ajout de l'interaction avec la telbivudine ;
- « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » : mise à jour afin de retirer les exigences de double contraception pour les patients traités (homme et femme) en cas d'association à la ribavirine ;
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout des effets indésirables « insuffisance cardiaque congestive », « épanchement péricardique », « décollement séreux de la rétine », « fibrose pulmonaire » ; « hypertension artérielle pulmonaire » (effet classe) chez les adultes ; ajout des informations disponibles sur le risque d'impact sur la croissance et retrait de la maladie de Raynaud chez les enfants.

► Variation commune à tous les interférons à la demande du PRAC, modifiant la rubrique « 4.8 Effets indésirables » du RCP avec l'ajout du risque d'hypertension artérielle pulmonaire, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2016), INTRONA n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

A titre indicatif, les données de vente GERS de 2015 ont été les suivantes :

Spécialités	Nombre d'unités vendues (boîtes) en 2015	
	Hôpital	Ville
INTRONA 10 millions d'UI/ml, solution injectable ou pour perfusion	1793	2003
INTRONA 18 millions d'UI/ml, solution injectable ou pour perfusion	291	25
INTRONA 18 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose	38	5261
INTRONA 30 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose	12	420
INTRONA 60 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose	-	311
Total	2 134	8 020

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05/01/2011, la place d'INTRONA dans la stratégie thérapeutique a été modifiée. L'interféron alfa n'est plus un traitement de choix dans la majorité de ses indications. L'arrivée récente de nouvelles classes thérapeutiques a modifié la prise en charge de l'hépatite C chronique, du lymphome myéloïde chronique, du myélome multiple ainsi que celle du lymphome folliculaire non-hodgkinien, conduisant à une absence de place des interférons non pégylés dans la stratégie thérapeutique de ces indications. Néanmoins, l'interféron alpha reste une alternative thérapeutique dans ses autres indications de l'AMM.

4.4.1 Hépatite B chronique^{7,8}

Les interférons pégylés (ou non pégylés) et les analogues nucléotidiques/nucléosidiques (ténofovir, entécavir) constituent actuellement le traitement de référence dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

4.4.2 Hépatite C chronique^{9,10,11,12}

Les antiviraux d'action directe constituent le traitement de référence de l'hépatite C chronique. L'interféron pégylé n'est plus une option de choix dans le traitement de l'hépatite C chronique mais peut garder un intérêt chez certains patients, notamment en association aux antiviraux d'action directe et à la ribavirine en cas de résistances.

Les interférons non pégylés n'ont plus de place dans le traitement de l'hépatite C chronique.

4.4.3 Leucémie à tricholeucocytes^{13,14}

Les analogues de la purine (cladribine et pentostatine) constituent le traitement de référence dans la prise en charge des leucémies symptomatiques à tricholeucocytes. En cas de rechute précoce ou en l'absence d'obtention d'une réponse complète, les alternatives comprennent l'administration de l'autre analogue de purine ou l'interféron alpha. En cas de rechute tardive (plus de 12 mois après le traitement initial), un retraitement peut être envisagé par l'analogue de purine administrée initialement ou par l'autre. Chez les patients réfractaires, l'association rituximab + analogue de la purine peut être une alternative thérapeutique.

L'utilisation des interférons alpha est actuellement limitée aux patients présentant une neutropénie sévère avec un taux de neutrophiles $< 0,2 \times 10^9/L$ et/ou un syndrome infectieux actif ainsi qu'en cas de grossesse.

La splénectomie est devenue et demeure une indication d'exception, réservée notamment aux patients réfractaires aux analogues de la purine et aux interférons alpha, très pancytopéniques ou ayant une splénomégalie volumineuse et symptomatique.

La transplantation de cellules souches allogéniques peut être utilisée chez les patients jeunes et fortement prétraités qui ont eu de multiples rechutes et qui sont réfractaires aux analogues de la purine et au rituximab.

4.4.4 Leucémie myéloïde chronique (LMC)^{15,16,17}

D'après les recommandations internationales, les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, nilotinib, dasatinib) sont le traitement de première intention de la LMC. En cas d'échec à l'ITK, le changement d'ITK est recommandé.

⁷ Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014 sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF

⁸ EASL Clinical Practice Guidelines. Management of Chronic Hepatitis B virus infection.2012

⁹ AFEF. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. Juin 2015

¹⁰ AFEF. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport de recommandation 2016

¹¹ EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C.2016

¹² Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C. Disponible sur www.has-sante.fr/

¹³ Maevis V, Mey U, Schmidt-Wolf G et al. Hairy cell leukemia: short review, today's recommendations and outlook. Blood Cancer J 2014;4:e184

¹⁴ Robak T, Matutes E, Catovsky D et al. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;suppl 5: v100-v107

¹⁵ NCCN Guideline. Chronic Myelogenous Leukemia.2016

¹⁶ Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii72-7

¹⁷ Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122(6):872-84

En troisième ligne et plus, en cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements, le bosutinib, la cytarabine, l'hydroxycarbamide et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (chez les patients éligibles) peuvent être envisagés.

De ce fait, et en accord avec les recommandations en vigueur, l'interféron alpha n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de la LMC.

4.4.5 Myélome multiple^{18,19}

D'après les recommandations de l'ESMO, les stratégies thérapeutiques sont définies selon l'état clinique du patient et de son âge. Les patients asymptomatiques relèvent d'une abstention thérapeutique avec surveillance régulière de l'évolution de la maladie. Un traitement peut être proposé en cas de myélome de stade I rapidement progressif.

Chez les patients symptomatiques, le traitement en première intention est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

- Chez les patients âgés de moins de 65 ans ou en bon état clinique, l'induction par thérapie à haute dose suivie d'une autogreffe est le traitement standard. La chimiothérapie de réduction tumorale repose sur la combinaison bortezomib + dexaméthasone associée à l'un des médicaments suivants : thalidomide, cyclophosphamide, doxorubicine ou lenalidomide. Le traitement d'induction doit être suivi de l'administration de melphalan avant autogreffe du patient.
- Chez les patients âgés de plus de 65 ans ou inéligibles à une autogreffe, le traitement de référence repose sur la combinaison melphalan + prednisone associée soit au thalidomide soit au bortezomib. En cas d'échec, l'association bendamustine + prednisone peut être un traitement de deuxième ligne. Les associations cyclophosphamide + thalidomide + dexaméthasone ou melphalan + prednisone peuvent être des traitements de derniers recours.

Les interférons non pégylés n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique du myélome multiple.

4.4.6 Lymphome folliculaire non-hodgkinien^{20,21}

Les modalités de prise en charge du lymphome folliculaire sont décidées en fonction de la masse tumorale, du retentissement clinique et biologique du lymphome ainsi que de l'état général du patient. Les options thérapeutiques actuellement proposées sont principalement l'immunochimiothérapie, l'immuno-radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, utilisées seules, en association et/ou en séquentiel.

Lorsque la maladie est diagnostiquée de façon précoce et/ou si elle présente peu de risque d'évolution, il peut être proposé une simple surveillance dans un premier temps.

En première ligne de traitement, les recommandations préconisent une immunochimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP²², R-CVP²³ ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement de maintenance à base de rituximab.

D'après les recommandations de l'ESMO, une monothérapie d'anticorps (rituximab), une radio-immunothérapie ou l'association de chlorambucil au rituximab constituent des alternatives

¹⁸ Moreau P, San Miguel J, Ludwig H et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24 Suppl 6:vi133-7

¹⁹ HAS. Guide ALD : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Myélome multiple. 2010

²⁰ Dreyling M, Ghilmini M, Marcus R et al. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii76-82

²¹ HAS. Guide ALD : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. 2012

²² Rituximab + cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone

²³ Rituximab + cyclophosphamide, vincristine et prednisone

thérapeutiques chez des patients présentant un profil à faible risque ou des contre-indications à une chimiothérapie intensive.

Les traitements de deuxième ligne reposent sur :

- une immunochimiothérapie
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une greffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce.

L'interféron alpha n'a plus de place dans la prise en charge du lymphome folliculaire non-hodgkinien.

4.4.7 Tumeurs carcinoïdes²⁴

Selon les recommandations sur la prise en charge des tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives, les analogues de la somatostatine (octréotide ou lanréotide) sont les médicaments de première intention dans le traitement du syndrome carcinoïde. L'interféron alpha reste une option thérapeutique dans le syndrome carcinoïde.

Le traitement antitumoral de référence des TNE non métastatiques repose sur un acte chirurgical. Celui des TNE duodéno-pancréatique bien différenciées avec métastases hépatiques repose sur les analogues de la somatostatine en cas de métastases non progressives et non symptomatiques, avec un envahissement hépatique <25-50 % et une absence de métastases osseuses. Dans le cas contraire, la chimiothérapie est le traitement de référence. En cas de contre-indication à la chimiothérapie, les thérapies ciblées peuvent être utilisées.

Chez les patients ayant des métastases hépatiques progressives et/ou symptomatiques accompagnant une autre TNE bien différenciée du tube digestif (notamment du grêle), la chimio-embolisation et les analogues de la somatostatine sont les stratégies de référence. En cas de contre-indication à la chimio-embolisation, la chimiothérapie ou l'interféron alfa peuvent être des alternatives thérapeutiques.

4.4.8 Mélanome malin^{25,26,27,28}

D'après les recommandations nationales et internationales, les modalités de prise en charge des mélanomes cutanés sont définies en fonction notamment de la localisation, du stade, de l'histologie et de l'état général du patient.

La chirurgie est le traitement de référence du mélanome cutané non métastatique et de stade I.

Chez les patients atteints d'un mélanome de stade II avec un indice de Breslow > 1,5 mm ou atteints d'un mélanome réséqué de stade III, une immunothérapie par interféron alfa peut-être proposée en traitement adjuvant.

²⁴ SNFGE. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. : Tumeurs neuroendocrines digestives. 2016

²⁵ Société Française de Dermatologie. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. 2016

²⁶ HAS. Guide ALD : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Mélanome cutané. 2012

²⁷ Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N et al. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2015; Suppl 5:v126-132

²⁸ NCCN Guideline. Melanoma.2016

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime:

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Hépatite B chronique

- ▮ L'hépatite B est une maladie virale, fréquente pouvant engager le pronostic vital.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses (interférons pégylés et analogues nucléotidiques/nucléosidiques).
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INTRONA reste important dans le traitement de l'hépatite B chronique.

5.1.2 Hépatite C chronique

- ▮ La gravité de l'hépatite C est liée au passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner des complications engageant le pronostic vital à long terme : cirrhoses, insuffisance hépatocellulaire, carcinomes hépatocellulaires.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses (antiviraux d'action directe).
- ▮ Les interférons alpha non pégylés n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de l'hépatite C chronique en raison de la mise sur le marché de nouvelles alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INTRONA est insuffisant dans le traitement de l'hépatite C chronique.

5.1.3 Leucémie myéloïde chronique (LMC)

- ▮ La leucémie myéloïde chronique engage le pronostic vital.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (inhibiteurs de la tyrosine kinases) et non médicamenteuses (greffe de cellules souches).
- ▮ Les interférons alpha n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de la LMC.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INTRONA est insuffisant dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique.

5.1.4 Lymphome folliculaire non-hodgkinien

- ▮ Le lymphome folliculaire est le type de lymphomes non-hodgkiniens indolents le plus fréquent, qui est caractérisé par une évolution lente.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses (immunochimiothérapie) et non médicamenteuses (greffe de cellules souches).

► Les interférons alpha n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique du lymphome folliculaire.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INTRONA est insuffisant dans le traitement du lymphome folliculaire.

5.1.5 Myélome multiple

► Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la médiane de survie est courte (3 à 5 ans).

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Les interférons alpha n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique du myélome multiple en raison de la mise sur le marché de nouvelles alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INTRONA est insuffisant dans le traitement du myélome multiple.

5.1.6 Autres indications d'oncologie – hématologie : leucémie à tricholeucocytes, tumeurs carcinoïde et mélanome malin

► Les autres indications d'INTRONA sont des affections engageant le pronostic vital du patient.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans toutes les indications.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► L'interféron alpha reste une alternative thérapeutique dans toutes les indications.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INTRONA reste important dans les autres indications concernées de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

- « Hépatite B chronique ;
- Leucémie à tricholeucocytes ;
- Tumeurs carcinoïde ;
- Mélanome malin ».

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

- « Hépatite C chronique ;
- Leucémie myéloïde chronique ;
- Lymphome folliculaire non-hodgkinien ;
- Myélome multiple ».

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement

► **Portée de l'avis :**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

ANNEXE

Tableau comparatif des RCP des spécialités INTRONA (rectificatifs en date du 21/06/2010, 20/08/2010, 14/04/2011, 19/05/2011, 21/07/2011, 28/09/2011, 21/03/2013, 21/11/2013, 25/06/2015 et 26/06/2015).

RCP 15 mars 2010	RCP 26 juin 2015 (variations IG/0570 et WS/0611)
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT IntronA 3 millions d'UI/0,5 ml solution injectable ou perfusion</p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT IntronA 3 millions d'UI/0,5 ml solution injectable ou pour perfusion</p>
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un flacon de solution injectable ou pour perfusion contient 3 millions d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'<i>E. coli</i>, dans 0,5 ml de solution.</p>	<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un flacon de solution injectable ou pour perfusion contient 3 millions d'UI d'interféron alfa-2b recombinant produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'<i>E. coli</i>, dans 0,5 ml de solution.</p>
<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable ou perfusion.</p>	<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable ou pour perfusion.</p>
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p><u>Hépatite B chronique</u> Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN du virus de l'hépatite B (ADN-VHB) et de l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag-HBe)), des alanine aminotransférases (ALAT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.</p> <p><u>Hépatite C chronique</u></p> <p><i>Patients adultes</i> [...] <i>Enfants de 3 ans et plus et adolescents</i> Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance, dont la réversibilité n'est pas certaine. La décision de traiter doit être prise au cas par cas (voir rubrique 4.4)</p> <p><u>Leucémie myéloïde chronique</u> <i>Traitement combiné</i> Il a été démontré que l'association d'interféron alfa-2b et de cytarabine (Ara-C) administrée pendant les 12 premiers mois de traitement augmente significativement les taux de réponses cytogénétiques majeures et prolonge significativement la survie globale à trois ans après comparaison avec interféron alfa-2b en monothérapie.</p> <p><u>Lymphomes folliculaires</u> Traitement des lymphomes folliculaires de masse tumorale élevée en association à un protocole de chimiothérapie d'induction appropriée de type CHOP. La masse tumorale élevée est définie par la présence de l'un au moins des critères suivants : masse tumorale à l'origine (> 7 cm), atteinte d'au moins trois sites ganglionnaires (chacun > 3 cm), présence de symptômes systémiques (perte de poids > 10 %, fièvre > 38°C pendant plus de 8 jours, ou sueurs nocturnes), splénomégalie dépassant l'ombilic, syndrome de compression ou d'obstruction d'un organe majeur, atteinte orbitaire ou épidurale, épanchements séreux, ou leucémie.</p> <p><u>Tumeurs carcinoïdes</u> Traitement des tumeurs carcinoïdes avec atteinte ganglionnaire ou métastases hépatiques en présence d'un "syndrome carcinoïde".</p> <p><u>Mélanome malin</u> Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire des ganglions lymphatiques</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p><u>Hépatite B chronique</u> Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN du virus de l'hépatite B (ADN-VHB) et de l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag-HBe)), des alanine aminotransférases (ALAT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.</p> <p><u>Hépatite C chronique</u> Avant d'initier un traitement par IntronA, il convient de tenir compte des résultats issus des essais cliniques comparant IntronA avec l'interféron pégylé (voir rubrique 5.1).</p> <p><i>Patients adultes</i> [...] <i>Enfants de 3 ans et plus et adolescents</i> Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance, dont qui ont conduit à une réduction de la réversibilité n'est pas certaine taille adulte définitive chez certains patients. La décision de traiter doit être prise au cas par cas (voir_rubrique_4.4).</p> <p><u>Leucémie myéloïde chronique</u> <i>Traitement combiné</i> Il a été démontré que l'association d'interféron alfa-2b et de cytarabine (Ara-C) administrée pendant les 12 premiers mois de traitement augmente significativement les taux de réponses cytogénétiques majeures et prolonge significativement la survie globale à trois ans après comparaison avec interféron comparé à l'interféron alfa-2b en monothérapie.</p> <p><u>Lymphomes folliculaires</u> Traitement des lymphomes folliculaires de masse tumorale élevée en association à un protocole de chimiothérapie d'induction appropriée tel qu'un traitement de type CHOP. La masse tumorale élevée est définie par la présence de l'un au moins des critères suivants : masse tumorale à l'origine volumineuse (> 7 cm), atteinte d'au moins trois sites ganglionnaires (chacun > 3 cm), présence de symptômes systémiques (perte de poids > 10 %, fièvre > 38°C pendant plus de 8 jours, ou sueurs nocturnes), splénomégalie dépassant l'ombilic, syndrome de compression ou d'obstruction d'un organe majeur, atteinte orbitaire ou épidurale, épanchements séreux, ou leucémie.</p> <p><u>Tumeurs carcinoïdes</u> Traitement des tumeurs carcinoïdes avec atteinte ganglionnaire ou métastases hépatiques en présence d'un « » syndrome carcinoïde ».</p> <p><u>Mélanome malin</u> Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire (clinique ou pathologique) des ganglions</p>

<p>(clinique ou pathologique).</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Hépatite B chronique</u> La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches < 1 500/mm³, granulocytes < 1 000/mm³, plaquettes < 100 000/mm³). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère (< 1 200/mm³), de neutropénie sévère (< 750/mm³) ou de thrombocytopénie sévère (< 70 000/mm³).</p> <p><u>Hépatite C chronique</u> <i>Adultes</i> IntronA est administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.</p> <p><i>Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents</i> (Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux recommandations en matière de modification de dose pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).</p> <p><i>Patients rechuteurs (adultes)</i> IntronA est donné en association avec la ribavirine. En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant 6 mois.</p> <p><i>Patients naïfs (adultes)</i> - IntronA en association avec la ribavirine En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.</p> <p>Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.</p> <p>D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe masculin, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.</p> <p>Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).</p> <p>[...]</p>	<p>lymphatiques (clinique ou pathologique);</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Hépatite B chronique</u> La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches globules blancs < 1 500/mm³, granulocytes < 1 000/mm³, plaquettes < 100 000/mm³). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère (< 1 200/mm³), de neutropénie sévère (< 750/mm³) ou de thrombocytopénie sévère (< 70 000/mm³).</p> <p><u>Hépatite C chronique</u> <i>Adultes</i> IntronA est administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, que ce soit en monothérapie soit ou en association avec la ribavirine.</p> <p><i>Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents</i> (Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule pour la dose de ribavirine en gélules et aux recommandations en matière de modification de dose pour le traitement combiné. Pour les patients enfants de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable.)</p> <p><i>Patients rechuteurs (adultes)</i> IntronA est donné en association avec la ribavirine. En fonction Sur la base des résultats des études essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant 6 mois.</p> <p><i>Patients naïfs (adultes)</i> - IntronA en association avec la ribavirine En fonction Sur la base des résultats des études-essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après pour 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.</p> <p>Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais et avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.</p> <p>D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe masculin, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.</p> <p>Au cours des études essais cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection) n'ont ne sont pas maintenu devenus des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).</p> <p>[...]</p>
<p><u>Leucémie à tricholeucocytes</u> La dose recommandée est de 2 millions d'UI/m² administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients splénectomisés ou non. Chez la majorité des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, la normalisation d'un ou de plusieurs paramètres hématologiques survient au cours du premier ou deuxième mois de traitement avec IntronA. L'amélioration des 3 paramètres hématologiques (nombre de granulocytes, de plaquettes et taux d'hémoglobine) peut requérir une période minimale de six mois. Ce schéma thérapeutique doit être maintenu à moins que la maladie ne progresse rapidement ou qu'une intolérance sévère ne se manifeste.</p> <p><u>Leucémie myéloïde chronique</u> La dose recommandée d'IntronA est de 4 à 5 millions d'UI/m² administrée quotidiennement par voie sous-cutanée. Certains patients ont retiré un bénéfice d'un traitement avec IntronA 5 millions d'UI/m² administré quotidiennement par voie sous-cutanée en association avec la cytarabine (Ara-</p>	<p><u>Leucémie à tricholeucocytes</u> La dose recommandée est de 2 millions d'UI/m² administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients splénectomisés ou non. Chez la majorité des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, la normalisation d'un ou de plusieurs paramètres hématologiques survient au cours du premier ou deuxième mois de traitement avec IntronA. L'amélioration des 3 paramètres hématologiques (nombre de granulocytes, de plaquettes et taux d'hémoglobine) peut requérir une période —minimale de six mois ou plus. Ce schéma thérapeutique doit être maintenu à moins que la maladie ne progresse rapidement ou qu'une intolérance sévère ne se manifeste.</p> <p><u>Leucémie myéloïde chronique</u> La dose recommandée d'IntronA est de 4 à 5 millions d'UI/m² administrée quotidiennement par voie sous-cutanée. Certains patients ont retiré un bénéfice d'un traitement avec IntronA 5 millions d'UI/m² administré quotidiennement par voie sous-cutanée en association avec la cytarabine (Ara-C) 20 mg/m²</p>

C) 20 mg/m² administrée quotidiennement par voie sous-cutanée 10 jours par mois (jusqu'à une dose maximale quotidienne de 40 mg). Lorsque le nombre de cellules sanguines blanches est contrôlé, administrer la dose maximale tolérée d'IntronA (4 à 5 millions d'UI/m² quotidiennement) afin de maintenir une rémission hématologique.

Le traitement avec IntronA doit être interrompu après 8 à 12 semaines de traitement si au moins une rémission hématologique partielle ou une cytoréduction cliniquement significative n'a pas été obtenue.

Myélome multiple

Traitement d'entretien

Les patients se trouvant en phase de plateau (réduction supérieure à 50 % des protéines du myélome) après la chimiothérapie d'induction peuvent être traités par interféron alfa-2b en monothérapie, par voie sous-cutanée, à une dose de 3 millions d'UI/m² trois fois par semaine (tous les 2 jours).

Lymphomes folliculaires

Associé à la chimiothérapie, l'interféron alfa-2b sera administré par voie sous-cutanée à une dose de 5 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant 18 mois. Une chimiothérapie type CHOP est recommandée, l'expérience clinique est cependant limitée au CHVP (association du cyclophosphamide, de la doxorubicine, du téniposide et de la prednisolone).

[...]

Mélanome malin

Lors du traitement d'induction, l'interféron alfa-2b est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 millions d'UI/m² par jour pendant cinq jours par semaine sur une période de 4 semaines ; la dose calculée d'interféron alfa-2b est ajoutée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et administrée en perfusion de 20 minutes (voir rubrique 6.6). Lors du traitement d'entretien, la dose recommandée est de 10 millions d'UI/m² administrée par voie sous-cutanée, trois jours par semaine (tous les deux jours) pendant 48 semaines.

En cas d'apparition d'effets indésirables sévères pendant le traitement par interféron alfa-2b, particulièrement si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 500/mm³ ou si les alanine aminotransférases / aspartate aminotransférases (ALAT / ASAT) dépassent le seuil de 5 fois la limite supérieure de la normale, interrompre temporairement le traitement jusqu'à la disparition de l'effet indésirable. Le traitement par interféron alfa-2b doit être repris à 50 % de la dose antérieure. Si la mauvaise tolérance persiste après l'ajustement des doses ou si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 250/mm³ ou si les ALAT / ASAT dépassent 10 fois la limite supérieure de la normale, interrompre le traitement par interféron alfa-2b.

Bien que la dose optimale (minimale) pour obtenir un bénéfice clinique ne soit pas encore connue, les patients doivent être traités à la dose recommandée, en ajustant les doses en fonction de la tolérance comme décrit ci-dessus.

IntronA peut être administré en utilisant des seringues stériles à usage unique en verre ou en plastique.

administrée quotidiennement par voie sous-cutanée 10 jours par mois (jusqu'à une dose maximale quotidienne de 40 mg). Lorsque le nombre de ~~cellules sanguines blanches~~ globules blancs est contrôlé, administrer la dose maximale tolérée d'IntronA (4 à 5 millions d'UI/m² quotidiennement) afin de maintenir une rémission hématologique.

Le traitement avec IntronA doit être interrompu après 8 à 12 semaines de traitement si ~~au moins~~ une rémission hématologique partielle ou une cytoréduction cliniquement significative n'a pas ~~au moins~~ été obtenue.

Myélome multiple

Traitement d'entretien

Les patients se trouvant en phase de plateau (réduction supérieure à 50 % des protéines du myélome) après la chimiothérapie *initiale* d'induction peuvent être traités par interféron alfa-2b en monothérapie, par voie sous-cutanée, à une dose de 3 millions d'UI/m² trois fois par semaine (tous les 2 jours).

Lymphomes folliculaires

Associé à la chimiothérapie, l'interféron alfa-2b ~~sera peut être~~ administré par voie sous-cutanée à une dose de 5 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant 18 mois. Une chimiothérapie ~~de~~ type CHOP est recommandée, l'expérience clinique est cependant limitée au CHVP (association du cyclophosphamide, de la doxorubicine, du téniposide et de la prednisolone).

[...]

Mélanome malin

~~Lors du~~ En traitement d'induction, l'interféron alfa-2b est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 millions d'UI/m² par jour pendant cinq jours par semaine sur une période de 4 semaines ; la dose calculée d'interféron alfa-2b est ajoutée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et administrée en perfusion de 20 minutes (voir rubrique 6.6). ~~Lors du~~ En traitement d'entretien, la dose recommandée est de 10 millions d'UI/m² administrée par voie sous-cutanée, trois jours par semaine (tous les deux jours) pendant 48 semaines.

En cas d'apparition d'effets indésirables sévères pendant le traitement par interféron alfa-2b, particulièrement si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 500/mm³ ou si les alanine aminotransférases / aspartate aminotransférases (ALAT / ASAT) dépassent le seuil de 5 fois la limite supérieure de la normale, interrompre temporairement le traitement jusqu'à la disparition de l'effet indésirable. Le traitement par interféron alfa-2b doit être repris à 50 % de la dose antérieure. Si ~~la mauvaise tolérance~~ l'intolérance persiste après l'ajustement des doses ou si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 250/mm³ ou si les ALAT / ASAT dépassent 10 fois la limite supérieure de la normale, interrompre le traitement par interféron alfa-2b.

Bien que la dose optimale (minimale) pour obtenir un bénéfice clinique *maximal* ne soit pas encore connue, les patients doivent être traités à la dose recommandée, en ~~ajustant réduisant~~ les doses en fonction de la tolérance comme décrit ci-dessus.

IntronA peut être administré en utilisant des seringues ~~stériles~~ à usage unique en verre ou en plastique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, troubles du rythme sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Épilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques

(...)

Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par IntronA, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique.

L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité ~~à la substance active~~ au principe actif ou à l'un des excipients **mentionnés à la rubrique 6.1.**
- Antécédents d'affection cardiaque sévère **préexistante**, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, troubles du rythme sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Épilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique ~~récemment traitée~~ **ou chez des patients** en cours de traitement **ou ayant été traités récemment** par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés **immunodéprimés**.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.
- **Association d'IntronA avec la telbivudine.**

[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques

(...)

Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui ~~comme~~ **comme** des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires **ou d'homicide** sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par IntronA, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic **spécialisé individualisé approprié** et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique.

L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients utilisant des substances ou ayant un usage abusif des substances :

Les patients infectés par le VHC ayant une dépendance à certaines substances (alcool, cannabis, etc) ont un risque accru de développer des troubles psychiatriques ou d'aggraver des troubles psychiatriques préexistants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de co-morbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou une spécialiste des dépendances doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

Enfants et adolescents : Croissance et développement (hépatite C chronique)

Chez des patients âgés de 3 à 17 ans ayant reçu

Enfants et adolescents : Croissance et développement (hépatite C chronique)

Chez des patients âgés de 3 à 17 ans ayant reçu

jusqu'à 48 semaines de traitement combiné par interféron (pégylé ou non)/ribavirine, la perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient fréquents (voir rubriques 4.8 et 5.1). De plus, les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pégylé/ribavirine montrent un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21 % des enfants bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans.

Evaluation au cas par cas du rapport bénéfices/risques chez l'enfant :

Le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et les adolescents (voir rubriques 4.8 et 5.1).

- Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance dont la réversibilité n'est pas certaine.
- Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, tels que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des co-morbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

Dans la mesure du possible, l'enfant doit être traité après le pic de croissance pubertaire afin de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets à long terme sur la maturation sexuelle.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec IntronA. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rash transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Expériences d'effets indésirables comprenant un allongement des tests de la coagulation et des anomalies hépatiques

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma de dose ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par IntronA.

Il faut interrompre le traitement par IntronA chez les patients atteints d'hépatite chronique qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par IntronA doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Hypotension

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par IntronA et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

[...]

Patients en mauvais état général

IntronA doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

jusqu'à 48 semaines de traitement combiné par interféron (pégylé ou non)/ribavirine, la perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient fréquents (voir rubriques 4.8 et 5.1). ~~De plus, les~~ Les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pégylé/ribavirine ~~montrent~~ ont montré également un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21 % des enfants (n=20) bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans. La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre-eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement.

Evaluation au cas par cas du rapport bénéfices/risques chez l'enfant

Le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de sécurité issues des ~~études~~ essais cliniques réalisées chez les enfants et les adolescents (voir rubriques 4.8 et 5.1).

- Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance dont la réversibilité n'est pas certaine qui ont conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients.
- Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, tels telles que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des co-morbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

Dans la mesure du possible, l'enfant doit être traité après le pic de croissance pubertaire afin de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets à long terme sur la maturation sexuelle.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec IntronA. ~~Dans un tel cas~~ Si une telle réaction survient, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rash transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Expériences d'effets indésirables comprenant un allongement des tests de la coagulation et des anomalies hépatiques

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma de dose du patient ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par IntronA. IntronA augmente le risque de décompensation hépatique et de décès chez les patients présentant une cirrhose.

Il faut interrompre le traitement par IntronA chez les patients atteints d'hépatite chronique qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par IntronA doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Les enzymes hépatiques et la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées chez les patients cirrhotiques.

Hypotension

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par IntronA et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

[...]

Patients en mauvais état général atteints d'une affection médicale débilatante

IntronA doit être utilisé avec précaution chez des les patients en mauvais état général atteints d'une affection médicale débilatante, tels que ceux ayant des antécédents de maladies pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des les patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie

Affections pulmonaires

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Effets indésirables oculaires

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par IntronA, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques pendant le traitement par IntronA sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par IntronA doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Patients avec antécédents d'anomalies de la fonction cardiaque

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par IntronA. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par IntronA. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Hypertriglycéridémie

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

Patients avec psoriasis et sarcoïdose

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, IntronA ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Rejet de greffe de rein et de foie

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Auto-anticorps et désordres auto-immuns

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-

pulmonaire) ou une insuffisance médullaire sévère.

Affections pulmonaires

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou ~~—toute tout~~ autre **symptomatologie symptôme** respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Effets indésirables oculaires

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, **un décollement sévère de la rétine**, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients ~~traités-devraient~~ **doivent** faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par IntronA, doit **rapidement** faire l'objet **rapidement** d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques pendant le traitement par IntronA sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par IntronA doit être envisagé chez les patients développant des troubles **ophtalmologiques** nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Patients avec antécédents d'anomalies de la fonction cardiaque

Les patients adultes ayant des antécédents ~~d'infarctus—du myocarde—ou~~ d'insuffisance cardiaque congestive, , **d'infarctus du myocarde** et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque, et recevant un traitement par IntronA doivent être étroitement surveillés **en cas de traitement par IntronA**. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des **E.C.G. électrocardiogrammes** avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par IntronA. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Hypertriglycéridémie **Hypertriglycéridémie**

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

Patients avec psoriasis et sarcoïdose

En raison de la survenue de cas **de réactivation d'exacerbation** de psoriasis et de sarcoïdose **préexistants** sous interféron alpha, IntronA ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Rejet de greffe de rein et de foie

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

*Auto-anticorps et **désordres-maladies auto-immuns-immunes***

Le développement d'auto-anticorps et de **désordres maladies auto-immuns-immunes** a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de ~~—désordres~~ **maladies**

immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Chimiothérapie associée

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité associé au traitement (en intensité et en durée), pouvant mettre en jeu le pronostic vital et conduisant parfois au décès. Les effets indésirables pouvant mettre en jeu la vie du patient les plus fréquemment rapportés sont mucite, diarrhée, neutropénie, insuffisance rénale, trouble électrolytique. En raison du risque de potentialisation de toxicité, un ajustement précis des doses d'IntronA et des agents chimiothérapeutiques associés est nécessaire (voir rubrique 4.5). **Lorsqu'IntronA est utilisé avec l'hydroxyurée, la fréquence et la sévérité des vascularites cutanées peuvent être augmentées.**

Hépatite C chronique

Traitement combiné avec la ribavirine

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie

Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par IntronA pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration d'IntronA, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel IntronA peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par IntronA pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par IntronA ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par IntronA un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par IntronA pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par IntronA n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent

Approximativement 12 % des enfants traités par le traitement combiné interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de thyroïdostimuline (thyroid stimulating hormone – TSH) élevé. Une diminution transitoire en-dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants. Avant

auto-immuns immunes. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs ~~d'un~~ désordre ~~d'une~~ maladie auto-immune doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Chimiothérapie associée

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité associé au traitement (en intensité et en durée), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ~~et conduisant parfois~~ ou conduire au décès. Les effets indésirables pouvant mettre en jeu ~~la vie du patient~~ le pronostic vital ou conduire au décès les plus fréquemment rapportés sont mucite, diarrhée, neutropénie, insuffisance rénale, trouble électrolytique. En raison du risque de potentialisation de toxicité, un ajustement précis des doses d'IntronA et des agents chimiothérapeutiques associés est nécessaire (voir rubrique 4.5). **Lorsqu'IntronA est utilisé avec l'hydroxyurée, la fréquence et la sévérité des vascularites cutanées peuvent être augmentées.**

Hépatite C chronique

Traitement combiné avec la ribavirine

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie ~~du foie~~ avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* ~~ex :~~ patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie

Il a été observé, ~~dans de rares cas~~ peu fréquemment, chez des patients adultes traités par IntronA pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des ~~études~~ essais cliniques avec administration d'IntronA, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel IntronA peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par IntronA pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la thyroïdostimuline (TSH). Toute anomalie thyroïdienne détectée ~~à ce moment~~ doit être traitée ~~de manière conventionnelle~~ par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. ~~Dans le cas où~~ lors d'un traitement par IntronA, ~~dans le cas où~~ un patient développerait ~~les~~ des symptômes évocateurs d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. ~~Le~~ En présence d'un dysfonctionnement thyroïdien, le traitement par IntronA ~~pourra~~ alors peut être poursuivi si les taux de TSH peuvent être médicalement maintenus dans ~~les limites de~~ la normale ~~par le traitement correcteur mis en oeuvre~~. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par IntronA n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également ~~Enfants et adolescents,~~ Surveillance Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent).

Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent

Approximativement 12 % des enfants traités par le traitement combiné interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de thyroïdostimuline (thyroid stimulating hormone – TSH) élevé. Une diminution transitoire en-dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des ~~autres~~ enfants. Avant l'initiation du

l'initiation du traitement par IntronA, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies ont été observées en cours de traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, la fonction thyroïdienne du patient doit être évaluée et traitée de façon cliniquement appropriée. Les enfants et les adolescents doivent être suivis tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (e.g. TSH).

Co-infection VHC/VIH

Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie IntronA + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par IntronA en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales

Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par IntronA en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par IntronA en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccale. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire

[...]

Chez les patients traités pour un mélanome malin, les tests de la fonction hépatique et la numération formule sanguine (NFS) doivent être effectués une fois par semaine pendant la phase d'induction et mensuellement pendant la phase de maintenance.

Effet sur la fécondité

L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Information importante sur certains excipients d'IntronA

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 0,5 ml, c'est-à-dire essentiellement sans sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec l'IntronA qu'avec précaution.

Les interactions entre IntronA et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'IntronA en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals,

traitement par IntronA, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies ont été observées en cours de traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, la fonction thyroïdienne du patient doit être évaluée et traitée de façon cliniquement appropriée. Les enfants et les adolescents doivent être suivis tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (ex : TSH).

Co-infection VHC/VIH

Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie IntronA + ribavirine est associée à un traitement HAART (se reporter au RCP de la ribavirine). Les patients traités par IntronA en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un traitement HAART peuvent présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales

Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par IntronA en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par IntronA en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccale. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être conseillé de se rincer soigneusement la bouche après.

Tests de laboratoire

[...]

Chez les patients traités pour un mélanome malin, les tests de la fonction hépatique et la numération formule sanguine (NFS) doivent être effectués une fois par semaine pendant la phase d'induction du traitement et mensuellement pendant la phase de maintenance du traitement.

Effet sur la fécondité fertilité

L'interféron peut perturber la fécondité fertilité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Information importante sur certains excipients d'IntronA

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 0,5 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec l'IntronA qu'avec précaution lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante avec IntronA.

Les interactions entre IntronA et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'IntronA en association avec des produits d'autres agents potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et

ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité (en intensité et en durée) (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles.

Traitement combiné avec la ribavirine

La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par IntronA en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. IntronA ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Traitement combiné avec la ribavirine

La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes.

Allaitement

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

[...]

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si IntronA est administré en

des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité (en intensité et en durée) (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique).

4.6 ~~Fécondité~~ Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles.

Traitement combiné avec la ribavirine

La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par IntronA en association avec la ribavirine. Les **patientes femmes** en âge de procréer **et leurs partenaires** doivent **chacun** utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients **de sexe masculin ou** ~~et~~ leurs partenaires féminines doivent **chacun** utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (~~voir le~~ **se reporter au RCP de la ribavirine**).

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. IntronA ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Traitement combiné avec la ribavirine

La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes.

Allaitement

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement **devrait** ~~doit~~ être interrompu avant l'initiation du traitement.

[...]

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si IntronA est administré en association

association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Adultes

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par IntronA seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces essais recevaient 3 MUI d'IntronA trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché d'IntronA seul ou en association avec la ribavirine

Systèmes d'organes	Effets indésirables
[...]	[...]
Affections oculaires	
Très fréquent :	Vision trouble
Fréquent :	Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire
Rare :	Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
[...]	[...]
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitation, tachycardie
Rare :	Cardiomyopathie
Très rare :	Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque
Fréquence indéterminée	Arythmie
[...]	[...]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Dyspnée*, toux*
Fréquent :	Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive
Très rare :	Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
[...]	[...]

* Ces événements ont été fréquents avec IntronA seul
[§] Voir rubrique 4.4

[...]
 Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversibles à l'arrêt du

avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des ~~études-essais~~ études cliniques ~~conduites conduits~~ dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Adultes

Dans les ~~études essais~~ études cliniques ~~conduites conduits~~ dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par IntronA seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces essais recevaient 3 MUI d'IntronA trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des ~~études essais~~ études cliniques ~~réalisées réalisés~~ chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables ~~rapportés après la mise sur le marché sont également~~ décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. ~~sont basés sur l'expérience issue des essais cliniques et sur l'expérience post commercialisation.~~ Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché d'IntronA seul ou en association avec la ribavirine

Systèmes classes de systèmes	Effets indésirables
[...]	[...]
Affections oculaires	
Très fréquent :	Vision trouble
Fréquent :	Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire
Rare :	Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Fréquence indéterminée :	Décollement séreux de la rétine
[...]	[...]
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitation, tachycardie
Rare :	Cardiomyopathie
Très rare :	Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque
Fréquence indéterminée :	Insuffisance cardiaque congestive, épanchement péricardique, arythmie
[...]	[...]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Dyspnée*, toux*
Fréquent :	Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive
Très rare :	Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Fréquence indéterminée :	Fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire#
[...]	[...]

* Ces événements ont été fréquents ~~uniquement~~ avec IntronA seul
[§] Voir rubrique 4.4

Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous
 Hypertension artérielle pulmonaire
 [...]

traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4). Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4). [...]

Enfants et adolescents

Hépatite C chronique - Traitement combiné avec la ribavirine

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants et adolescents (3 à 16 ans), 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des effets indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant l'inhibition de la croissance étant donné qu'une diminution du percentile de la taille (diminution moyenne du percentile de 9 percentiles) et du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44^{ème} percentile ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48^{ème} percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). Le traitement combiné par IntronA et ribavirine, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, entraîne une inhibition de la croissance dont la réversibilité est incertaine. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants pré-pubères (voir rubrique 4.4).

En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les réactions indésirables listées dans le **Tableau 2** sont basées sur l'expérience issue des deux essais cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent. Au sein des systèmes d'organes, les réactions indésirables sont listées par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversibles à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron alfa, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque d'HTAP (tels qu'une hypertension portale, une infection par le VIH, une cirrhose). Ces événements ont été rapportés avec des délais divers, en général plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.

Une grande variété de **désordres maladies auto-immunes** et d'origine immunologique ont été **rapportés** avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4). [...]

Enfants et adolescents

Hépatite C chronique - Traitement combiné avec la ribavirine

Dans les **études essais** cliniques portant sur 118 enfants et adolescents (3 à 16 ans), 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des effets indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant l'inhibition de la croissance étant donné qu'une diminution du percentile de la taille (diminution moyenne du percentile de 9 percentiles) et du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44^{ème} percentile ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48^{ème} percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). **Le traitement combiné par IntronA et ribavirine, administré La taille adulte définitive était disponible pour une durée allant jusqu'à 4814 de ces enfants et a montré que 12 d'entre-eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement. Le traitement combiné par IntronA et ribavirine, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, entraîne a entraîné une inhibition de la croissance dont la réversibilité est incertaine, qui a conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients.** En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants pré-pubères (voir rubrique 4.4).

En outre, ~~les~~ idées suicidaires ou tentatives de ~~suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement~~ **suicide** ont été rapportées plus fréquemment ~~chez les enfants et adolescents~~ **chez les enfants et adolescents** que chez les adultes (2,4 % **versus** vs 1 %) **au cours du traitement et pendant les 6 mois de suivi post thérapeutique.** Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents ~~que chez les adultes~~. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les **-réactions effets** indésirables listées dans le **Tableau 2** sont basées sur l'expérience issue des deux essais cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent. Au sein des **classes** de systèmes d'organes, les **-réactions effets** indésirables sont listées par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont

présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques chez les enfants et les adolescents traités par IntronA en association avec la ribavirine

Systèmes d'organes	Effets indésirables
[...]	[...]
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
[...]	[...]

Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

L'activité d'IntronA est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

[...]

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

[...]

Hépatite B chronique

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique chez les patients adultes

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pegylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

IntronA seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2 552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une

présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques chez les enfants et les adolescents traités par IntronA en association avec la ribavirine

Systèmes Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
[...]	[...]
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
[...]	[...]

Voir rubrique 4.4

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

L'activité d'IntronA est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg de protéine d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

[...]

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. ~~Le produit a également~~ Il a révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

[...]

Hépatite B chronique

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag-Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pas pu être démontrée. ~~Cependant~~ En outre, les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique chez les patients adultes

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée obtenu est de 47 %. L'association d'interféron pegylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % ~~chez les~~ obtenu dans une étude réalisée auprès de patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

IntronA seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études-essais cliniques randomisées de Phase III chez 2 552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études-essais comparaient l'efficacité de ~~IntronA~~ d'IntronA utilisé seul ou en association avec la

hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité de l'IntronA utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage "HCV-ARN polymérase chain reaction" (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALAT sériques anormales.

IntronA a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec IntronA seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration d'IntronA avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité d'IntronA dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association IntronA + ribavirine, comparé à IntronA seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association IntronA + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec l'observance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu IntronA en association avec la ribavirine et $\geq 80\%$ de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/198-580).

[...]

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

[...]

Patients rechuteurs

Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec IntronA en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces

ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces ~~études essais~~ avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage "HCV-ARN -VHC positif par la méthode « polymérase chain reaction »" (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALAT sériques anormales.

IntronA a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces ~~études-essais~~ cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients ~~étaient ont été~~ suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec IntronA seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration d'IntronA avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité d'IntronA dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association IntronA + ribavirine, comparé à IntronA seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice *relatif* de l'association IntronA + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces ~~études essais~~ augmentent avec l'observance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu IntronA en association avec la ribavirine et *qui ont reçu* $\geq 80\%$ de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois *supérieure* après un an de traitement *que ceux supérieure à celle des patients* qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs 32 % dans *l'étude l'essai* C/198-580).

[...]

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux ~~études-essais~~ cliniques ont été ~~conduites-conduits~~ chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par rapport à ~~ceux celui~~ chez les patients qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux ~~études essais~~ cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique, a inclus 412 patients adultes ~~naïfs—non préalablement traités~~ avec une hépatite C chronique *et* co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes ~~naïfs— non préalablement traités~~ avec une hépatite C chronique *et* co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

[...]

Patients rechuteurs

Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux ~~études-essais~~ cliniques avec IntronA en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces

patients, l'association de la ribavirine à l'IntronA a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité d'IntronA utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALAT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long terme

Dans une large étude, 1 071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %].

La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Hépatite C chronique chez l'enfant et l'adolescent :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu IntronA 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1,64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Dans les deux études multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données dans ces deux études multicentriques chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

[...]

Données d'efficacité à long terme

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans, a inclus 97 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités dans les études multicentriques. Soixante dix pour cent (68/97) de l'ensemble des sujets enrôlés ont terminé cette étude, parmi lesquels 75 % (42/56) étaient toujours répondeurs. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf 1 ont maintenu leur réponse virologique prolongée au cours du suivi à long terme après la fin du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. L'estimation par

patients, l'association de la ribavirine à l'IntronA a augmenté ~~d'au moins jusqu'à~~ 10 fois l'efficacité d'IntronA utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALAT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long terme

Dans une large étude, 1 071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie ~~VHC~~ négative à long terme. Un suivi ~~à long terme sur au delà de moins~~ 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %].

La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas ~~l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome)~~ survenue d'événements hépatiques chez les patients porteurs d'une cirrhose ~~(y compris un hépatocarcinome)~~.

Hépatite C chronique chez l'enfant et l'adolescent

~~Trois essais cliniques ont été conduits chez les enfants et les adolescents ; deux avec l'association interféron standard et ribavirine, une avec l'association interféron pégylé et ribavirine. Le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par rapport à celui obtenu chez les patients qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine.~~

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux ~~études-essais~~ multicentriques et ont reçu IntronA 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1,64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants ~~et adolescents~~ avec une hépatite C ~~minime-légère~~ à modérée. Dans les deux ~~études-essais~~ multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données dans ces deux ~~études-essais~~ multicentriques chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et ~~des potentiels-effets-du risque d'effets~~ indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

[...]

Données d'efficacité à long terme

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans, a inclus 97 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités ~~par interféron standard~~ dans les ~~deux études-essais~~ multicentriques ~~mentionnés-préalablement~~. Soixante-dix pour cent (68/97) de l'ensemble des sujets enrôlés ont terminé cette étude, parmi lesquels 75 % (42/56) étaient toujours répondeurs. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf 1 ont maintenu leur réponse virologique prolongée au cours du suivi à long terme après la fin du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. L'estimation par la méthode de

la méthode de Kaplan-Meier pour la réponse virologique prolongée sur 5 ans est de 98 % [IC 95 % : 95 %, 100 %] pour les patients pédiatriques traités par interféron alfa-2b et ribavirine. De plus, 98 % (51/52) des patients avec un taux d'ALAT normal à la 24^{ème} semaine de suivi post-traitement ont conservé un taux d'ALAT normal à leur dernière visite.

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non pegylé et Rebetol permet de maintenir une virémie négative à long terme ce qui conduit à une résolution de l'infection hépatique et une « guérison » clinique de l'hépatite chronique à virus C. Cependant, cela n'exclut pas la possibilité de survenue d'événements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

Kaplan-Meier pour la réponse virologique prolongée sur 5 ans est de 98 % [IC 95 % : 95 %, 100 %] pour les patients pédiatriques traités par interféron alfa-2b et ribavirine. De plus, 98 % (51/52) des patients avec un taux d'ALAT normal à la 24^{ème} semaine de suivi **post-traitement** ont conservé un taux d'ALAT normal à leur dernière visite.

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non **pegylé** **pegylé** et **Rebetol** **ribavirine** permet de maintenir une virémie négative à long terme ce qui conduit à une résolution de l'infection hépatique et une « guérison » clinique de l'hépatite chronique à virus C. Cependant, cela n'exclut pas la **possibilité** **de** survenue d'événements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

Résultats issus de l'essai clinique conduit avec l'association interféron alfa-2b pegylé et ribavirine

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable ont été inclus dans un essai multicentrique et ont été traités par l'association interféron alfa-2b pegylé 60 µg/m² et ribavirine 15 mg/kg par jour, une fois par semaine pendant 24 à 48 semaines en fonction du génotype du VHC et de leur charge virale initiale. Tous les patients devaient être suivis pendant 24 semaines à l'issue du traitement. Au total, 107 patients ont reçu le traitement dont 52 % étaient des filles, 89 % étaient des Caucasiens, 67 % présentaient un VHC de génotype 1 et 63 % étaient âgés de < moins de 12 ans. La population incluse était principalement constituée d'enfants présentant une hépatite C légère à modérée. Du fait de l'absence de données chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b pegylé et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubrique 4.4 des RCP de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b pegylé). Les résultats de l'étude sont résumés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6. Taux de réponse virologique prolongée (na,b (%)) chez les enfants et adolescents non préalablement traités en fonction du génotype et de la durée de traitement – Tous sujets n = 107

	24 semaines	48 semaines
Tous génotypes	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Génotype 1	-	38/72 (53 %)
Génotype 2	14/15 (93 %)	-
Génotype 3c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Génotype 4	-	4/5 (80 %)

a : La réponse au traitement était définie comme un ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement, limite inférieure de détection = 125 UI/ml.

b : n = nombre de réponders/nombre de sujets présentant le génotype déterminé et la durée de traitement déterminée.

c : Les patients présentant un génotype 3 avec une faible charge virale (< 600 000 UI/ml) devaient être traités pendant 24 semaines tandis que ceux présentant un génotype 3 avec une charge virale élevée (≥ 600 000 UI/ml) devaient être traités pendant 48 semaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'IntronA a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en-dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'IntronA a été étudiée chez des volontaires sains après administration **par-voie-sous-cutanée** de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI **par voie sous-cutanée**, et **par voie intramusculaire** de doses **uniques** de 5 millions d'UI/m² **administrées par voie intramusculaire** et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination **de l'interféron après injection** étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en-dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en-dessous de la limite de détection.

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu IntronA dans le cadre d'études cliniques mises en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique de l'apparition de facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

[...]

5.3 Données de sécurité préclinique

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus. Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

IntronA et ribavirine

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement. Les résultats de la toxicité pré-clinique chez de jeunes animaux ont montré une diminution mineure, liée à la dose, de la croissance générale chez les rats nouveaux-nés ayant reçu de la ribavirine (si IntronA doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 5.3 du RCP de Rebetol).

[...]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

IntronA solution injectable ou perfusion peut être injectée directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

[...]

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion ~~diminuant puis ont diminué~~ un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en-dessous de la limite de détection.

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu IntronA dans le cadre ~~d'études~~ d'essais cliniques ~~mises~~ mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique de l'apparition de facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

[...]

Passage dans le liquide séminal

Le passage de la ribavirine dans le liquide séminal a été étudié. La concentration de ribavirine dans le liquide séminal est environ deux fois supérieure à celle dans le sérum. Cependant, l'exposition systémique à la ribavirine des partenaires féminines après un rapport sexuel avec un patient traité a été estimée et reste extrêmement limitée par rapport à la concentration plasmatique sous traitement par ribavirine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b recombinant n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement ~~foetal~~ ~~et foetal~~ ou la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets ~~néfastes~~ mutagènes.

IntronA et ribavirine

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement. Les résultats de la toxicité ~~pré-clinique~~ préclinique chez de jeunes animaux ont montré une diminution mineure, liée à la dose, de la croissance générale chez les rats ~~nouveaux~~ ~~nouveau~~ -nés ayant reçu de la ribavirine (si IntronA doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 5.3 du RCP de Rebetol).

[...]

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Toutes les présentations et ~~tous les dosages~~ ~~peuvent~~ ne sont pas ~~être appropriés pour toutes les~~ adaptés à l'ensemble des indications. ~~Assurez-~~ ~~Veillez~~ vous ~~assurer~~ de choisir ~~la~~ une présentation et ~~le~~ un dosage appropriés.

IntronA solution injectable ou ~~pour~~ perfusion peut être injectée directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

[...]

<p>Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA. Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, IntronA, solution injectable ou pour perfusion doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore. Tout produit non utilisé doit être jeté après prélèvement de la dose.</p>	<p>Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA. Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, IntronA solution injectable ou pour perfusion doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore. Tout produit médicament non utilisé doit être jeté—éliminé après prélèvement de la dose et conformément à la réglementation en vigueur.</p>
<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SP Europe 73, rue de Stalle B-1180 Bruxelles Belgique</p>	<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SP Europe 73, rue de Stalle B-1180 Bruxelles Belgique Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni</p>
<p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION Date de la première autorisation : 9 mars 2000 Date du dernier renouvellement :</p>	<p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION Date de la première autorisation : 9 mars 2000 Date du dernier renouvellement : 9 mars 2010</p>